Münster 1937 No 65 Med DiSS

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Münster
Direktor: Professor Dr. Jötten.

Stoffwechseluntersuchungen bei chronischer Kohlenoxydvergiftung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westf. Wilhelms-Universität zu
Münster (Westf.)

vorgelegt von

Zahnärztin Ursula Höper
aus Witten.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i. W.
1936

Dekan: Professor Dr. Jötten.
Referent: Professor Dr. Jötten.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Meinem Vater!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547203_0205

Kohlenoxyd wird immer dort gebildet, wo Kohle unter ungenügendem Sauerstoffzutritt verbrennt. Es ist ein geruchloses, atembares Gas, das sich durch seine große Affinität zum Haemoglobin des Blutes auszeichnet. Diese ist etwa 150—250mal größer als die des Sauerstoffes. Die Bildung von Kohlenoxydhaemoglobin ist einerseits abhängig von der Kohlenoxydkonzentration andererseits von der Sauerstoffkonzentration und der Dauer der Kohlenoxydeinwirkung.

Relativ geringe Konzentrationen in der Atemluft (0,1—0,2%) können daher schon bei kurzer Einwirkung zu einer akuten Vergiftung führen. Diese zeigt sich in Schwindelgefühl, Bewußtlosigkeit und plötzlichem Tod infolge der Hemmung der Sauerstoffaufnahmefähigkeit des Blutes. Auch bei nicht letalem Ausgang einer akuten Vergiftung können die Schäden von sehr nachhaltiger Wirkung sein. Denn wegen der großen Affinität des Kohlenoxyds zum Haemoglobin kann die Ausscheidung des Kohlenoxyds nur sehr langsam vor sich gehen.

Durch häufiges Einatmen von Kohlenoxyd in Konzentrationen, die weit unter der letalen Dosis liegen, kann es zu einer chronischen Vergiftung kommen, die im streng pharmakologischen Sinne keine Kumulation sondern eine Summation von mehreren kleineren Schädigungen ist. Die Symptome dieser Vergiftung sind denen der akuten sehr ähnlich. Brechreiz, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz, Schwindel, besonders beim Aufstehen und beim Blick nach oben, können auf eine chronische Kohlenoxydvergiftung hinweisen. Störungen von seiten des Zentralnervensystems zeigen häufig Krankheitsbilder, die die Diagnose der Kohlenoxydvergiftung sehr erschweren, wie Empfindungsstörungen, Neuritiden, Paraplegien, Pseudotabes, Pseudoparalyse.

Möglichkeiten zu einer solchen „chronischen" Vergiftung sind in der Industrie, im Bergbau, in gewerblichen Betrieben,

manchmal in verkehrsreichen Straßen gegeben. Die Kohlenoxydkonzentration kann dort groß genug sein, um bei entsprechender Einwirkungsdauer Personen chronisch zu schädigen. So sind Hochofenarbeiter, Arbeiter an Generatoren, Bergleute, Angestellte in Autoreparaturwerkstätten, Chauffeure durch Auspuffgase, Hausfrauen, Büglerinnen (Gas- und Holzfeuerungen) leicht den Gefahren einer chronischen Kohlenoxydvergiftung ausgesetzt. Wegen der vielseitigen Vergiftungsmöglichkeiten ist es vom gewerbehygienischen Standpunkt wertvoll, die Kohlenoxydvergiftung leicht zu erkennen, um sie dadurch verhüten zu können. Da die Kohlenoxydvergiftung zu den Berufskrankheiten zählt, das Krankheitsbild mannigfache und atypische Formen zeigen kann, haben auch Versicherungen ein besonderes Interesse, daß Mittel und Wege gefunden werden, diese Erkrankung frühzeitig und einwandfrei zu diagnostizieren.

Eine nicht zu unterschätzende Bedeutung hat der Nachweis von Kohlenoxyd im Blut nach verschiedenen Methoden (Tanninprobe, spektroskopische u. a. m.). Diagnostisch wird diese eingeschränkt durch die Notwendigkeit (L e w i n), daß 20% Haemoglobin durch Kohlenoxyd gebunden sein müssen. Mehr oder weniger versagen diese Methoden gänzlich dann, wenn die Kohlenoxydinhalation einige Zeit zurückliegt, die Auswirkung auf den Organismus schon stattgefunden hat, und die Kohlenoxydkonzentration im Blute nur noch gering oder gleich Null ist.

Das unklare Krankheitsbild der Kohlenoxydvergiftung und die bekannte Empfindlichkeit der innersekretorischen Drüsen, veranlaßten P e i s a c h o w i t s c h histologische Untersuchungen an innersekretorischen Drüsen von kohlenoxydvergifteten Tieren zu machen (Kaninchen, Hunde, Katzen, Ratten, Mäusen). Er schreibt: „1. Eine akute Vergiftung ruft bei kurzer Einwirkung eine Erschöpfung der chromaffinen Substanz hervor, bei anhaltendem Einfluß der Kohlenoxydvergiftung kommt eine Hyperfunktion des Nebennierenmarkes zustande. 2. Eine akute Vergiftung beeinflußt den Zustand der kolloidalen Massen, die sich in den Bläschen der Schilddrüse befinden im Sinne histochemischer Veränderungen am Anfange einer akuten Vergiftung und erhöhter

Kolloidbildung bei langdauernden Vergiftungen." Die Angaben Peisachowitsch' werden von Petri angezweifelt. Jedoch haben Schmelzer und Schroelkamp in eigenen neuen Versuchsreihen diese nur bestätigen können.

Haldane und Warburg haben Stoffwechseluntersuchungen an mit Kohlenoxyd vergifteten niederen Tieren, Pflanzensamen und Ratten gemacht. Hier war eine Vermehrung der Sauerstoffaufnahme zu verzeichnen. Sie erklären diese Beobachtung durch Oxydationshemmungen im Gewebe.

Da von der Tätigkeit der innersekretorischen Drüsen der Stoffwechsel abhängig ist, unternahm Reploh Stoffwechselversuche an chronisch mit Kohlenoxyd vergifteten Kaninchen, um festzustellen, ob Stoffwechseluntersuchungen zur Diagnose der Kohlenoxydvergiftung herangezogen werden können. Dabei fand er, daß Kaninchen, die 6—12 Monate täglich 1½ Stunden mit 0,25% Kohlenoxyd vergiftet waren, gegenüber Normaltieren einen wesentlich höheren Sauerstoffverbrauch und eine mäßig erhöhte Kohlensäureausscheidung zeigen.

An einer neuen Versuchsreihe von Kaninchen hatte ich Gelegenheit, entsprechende Stoffwechseluntersuchungen anzustellen. Zu den Versuchen benutzte ich wie Reploh die Knippingsche Einschlußapparatur, hergestellt von der Firma Dargartz, Hamburg.

Dieser Apparat besteht aus einem Tierkäfig als Spirometer, dessen Haube durch Wasser abgedichtet ist. Eine Rotationspumpe drückt die Luft in kontinuierlichem Zuge durch das System. Zwei mit 47% Kalilauge gefüllte Waschflaschen, die durch einen Sechswegehahn gegeneinander abgeschlossen werden können, sind in das System eingeschlossen. Der Gasdruck während einer Versuchsserie ist durch Einführung möglichst gleicher Volumina Sauerstoff konstant zu halten. In gleicher Weise muß die Temperatur des Systems, die sich durch Erwärmen von seiten der Pumpe verändern kann, durch Kühlung der Waschflasche konstant gehalten werden. Der Sauerstoffverbrauch wird am Nonius des Spirometers abgelesen und mittels einer Eichungskurve in

Liter umgerechnet. Die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure wird durch Titrieren der Kalilauge mit n/10 Salzsäure nach Zusatz von Bariumchlorid und Phenolphthalein als Indikator bestimmt. Diese absoluten Mengen werden auf 0° C und 760 mm Hg reduziert und pro Kilogramm-Körpergewicht des Versuchstieres für 24 Stunden umgerechnet.

Um das Tier an die Apparatur zu gewöhnen und um im System gleiche Druckverhältnisse zu erreichen, machte ich einen Vorversuch von 20 Minuten Dauer. Dann schaltete ich mittels des Sechswegehahnes auf die andere Waschflasche um und las den Stand des Spirometers und die Temperatur am Apparat ab. Spirometerstand und Temperatur kontrollierte ich in Abständen von 15 Minuten. Ich stellte 1- und 2stündige Versuche an.

Die Versuchstiere wurden 8 Monate lang täglich mit Kohlenoxyd vergiftet, und zwar in den ersten 4 Monaten mit einer Konzentration von 0,1%. Diese wurde dann gesteigert bis auf 0,2%. Die Dauer der täglichen Vergiftung war durchschnittlich 4—6 Stunden, nachdem sie anfangs 1—1½ Stunden vergiftet wurden. Lewin gibt an, daß Kaninchen bei Inhalation von 0,2% Kohlenoxyd nach 9 Stunden Vergiftungserscheinungen zeigen, sich dann aber wieder erholen, während eine Konzentration von 0,38% tödlich wirkt. Danach sollte anzunehmen sein, daß die oben angegebenen Versuchsvergiftungen als Vergiftungsdosen im chronischen Sinne anzusehen sind.

Es waren für den Versuch 16 vergiftete und 5 Kontrolltiere angesetzt. Vier vergiftete Kaninchen haben die achtmonatige Inhalation überstanden. Die anderen gingen zum größten Teil an infizierten Bißwunden, nur wenige an Vergiftungserscheinungen zugrunde, auch drei Kontrolltiere gingen im Laufe der Zeit ein. Diese wurden durch zwei, nicht für die Versuche vorgesehenen Normaltiere (X und Y) ersetzt. Jedes Tier wurde nüchtern 2—3mal gestoffwechselt, und zwar zu verschiedenen Zeiten. Normaltiere und vergiftete Tiere lebten unter den gleichen Bedingungen.

Folgende Tabelle zeigt die Versuchsergebnisse an Kontrolltieren.

Tabelle 1 (Normaltiere).

Tier	Gewicht	Zeit	O_2	Mittel	CO_2	Mittel	R. Q.	Mittel
X	3 540	2^h	14,49		10,09		0,70	
	3 420	2^h	14,44	14,47	9.82	9,96	0,68	0,69
153	3 070	2^h	15,44		14,03		0,91	
	3 080	2^h	15,57		13,97		0,90	
	3 310	1^h	15,63	15,55	13,97	13,99	0.89	0,90
166	2 620	2^h	17,13		12,66		0,74	
	2 620	2^h	16,72	16,93	12,97	12,82	0,78	0,76
Y	1 870	2^h	17,58		11,35		0,65	
	1 870	2^h	18 50	18,04	11,20	11,28	0,61	0,63

Ich beobachtete, daß Kaninchen, die für den Stoffwechselversuch als ungeeignet bezeichnet werden müssen (R e p l o h), sich als Normal- und als vergiftetes Tier unterschiedlich verhielten. Bei den Kontrolltieren konnte verschiedentlich die Unruhe durch die Vorversuchsdauer nicht überwunden werden. Diese Unruhe ist zum Teil durch die jahreszeitliche Umstimmung der Tiere (Frühjahr) zu erklären. Nicht unwesentlichen Einfluß auf die unterschiedlichen Stoffwechselergebnisse mag das Alter der neu in den Versuch hineingekommenen Tiere (X und Y), die sehr jung waren, gehabt haben. Weil die Tiere durch die Dauer der Versuche wechselnde Unruhe zeigten, habe ich neben den zweistündigen auch einstündige Versuche angestellt. Es möchte scheinen, als wäre mit Versuchsausdehnung über zwei Stunden günstigere Durchschnittswerte zu erlangen gewesen. Doch dem stehen Schwierigkeiten von seiten der Apparatur in Erwärmung der Systemluft durch Warmlaufen der Pumpe gegenüber. Auffallend bei den Versuchen ist der sehr hohe Sauerstoffverbrauch der Tiere. Deren Mittelwerte liegen um 1,88—5,45 Liter über dem von 10 Kontrolltieren sich zeigenden Höchstverbrauch bei R e p l o h. In ähnlicher Weise übersteigen sie die von K r a u ß in seinen Tabellen gegebenen Werte.

Ich lasse jetzt eine Tabelle der Stoffwechseluntersuchungen von Normaltieren R e p l o h s folgen.

Tabelle 2 (Tabelle der Kontrolltiere, Reploh).

Tiere	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausscheidung	R. Q.
1 090	12,24	10,47	0.89
1 091	10,89	9,95	0,92
1 092	11,73	10,37	0,87
1 095	11,45	10,91	0,96
1 097	11,23	10,27	0,92
1 098	11,50	11,51	1,02
759	11,46	8,46	0,74
1 041	12,59	10,81	0.86
1 218	11,43	12,32	1,10
1 230	12,37	10,05	0,83

Anders als das Normaltier zeigte sich das vergiftete Tier im Versuch. Es ist wohl reizbarer als jenes, überwindet aber seine anfängliche Unruhe schon während der Vorversuchsdauer fast ganz, so daß der Hauptversuch unter nicht unwesentlich günstigeren Bedingungen als bei den Kontrolltieren verlief.

Tabelle 3 (Kohlenoxydvergiftete Tiere).

Tier	Gewicht	Zeit	O_2	Mittel	CO_2	Mittel	R. Q.	Mittel
49	3 860	2^h	14,92		12,32		0.83	
	3 870	1^h	13,63		10,55		0,77	
	3 720	1^h	11,69	13,41	10,11	10 99	0.89	0,85
163	2 390	2^h	15,09		12,29		0,68	
	2 550	2^h	14,86		11,69		0,79	
	2 480	1^h	16,90	15,62	11,49	11,16	0.68	0,74
156	3 070	2^h	16,63		14,63		0,88	
	3 050	2^h	16,36		13,92		0 85	
	2 970	1^h	15,63	16,21	12,67	13,74	0,81	0,85
151	2 440	2^h	17,35		14,37		0,66	
	2 510	1^h	16,32	16,84	13,38	13,88	0,82	0 74

Die Werte für die Stoffwechselversuche der vier kohlenoxydvergifteten Tiere in bezug auf Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung bewegen sich in den gleichen Grenzen oder

liegen sogar noch etwas tiefer als bei den von mir untersuchten Normaltieren.

Ein Unterschied im Stoffwechsel der von mir untersuchten normalen und vergifteten Tiere besteht also nicht. Die für die ungewöhnlich hohen Stoffwechselwerte von mir herangezogenen Erwägungen müßten, da beide Tierarten unter den gleichen äußeren Bedingungen gelebt haben und unter den gleichen Bedingungen von mir gestoffwechselt wurden, auch für die vergifteten Tiere Anwendung finden. Unterschiede zeigen sich nur im Alter und mäßig im Verhalten während des Versuches. Im Sinne der von Reploh gemachten Erhebungen wäre aus diesem Grunde zu erwarten gewesen, daß die Stoffwechselwerte bei den vergifteten Tieren immer noch höher hätten sein müssen als die schon immerhin hohen der Normaltiere. Zum Vergleich füge ich die von Reploh gefundenen Werte der vergifteten Tiere ein.

Tabelle 4 (Tabelle der CO_2-Tiere, Reploh).

Tiere	O_2-Aufnahme	CO_2-Ausscheidung	R. Q.
708	14,75	12,27	0,83
751	16,47	13,97	0,84
953	12,87	10,63	0,80
1 000	13,24	10,29	0,80
1 006	14,50	11,03	0,82
1 034	13,57	11,86	0,87
1 040	12,66	10,55	0,80
1 052	13,39	10,19	0,73
1 053	12,99	10 29	0,79
1 055	13,67	11.53	0,84
Schwarzbraune	15,29	12,14	0,82
Graue	16,04	13,50	0,84
Fuchs	14,17	12,87	0,83

Es ist mir also nicht möglich, auf Grund meiner Untersuchungen, die Angaben Replohs zu bestätigen. Da aber Haldane und Warburg sich nach Stoffwechseluntersuchungen an chronisch vergifteten niederen Tieren, Pflanzensamen und Ratten für eine Stoffwechselveränderung im Sinne eines erhöhten Sauer-

stoffverbrauches aussprechen, Reploh seine Befunde an weit größerem Tiermaterial erheben konnte, möchte ich meine anders lautenden Ergebnisse auf einen nicht aufzufindenden Fehler im Versuch zurückführen. Da aber die Tabellenwerte beider Tierarten sich als Mittelwerte von je 2 oder 3 Stoffwechselwerten ergeben, müßten Fehler und Ungenauigkeiten im Sinne der Kritik von Krauß über den Knippingschen Apparat auf beide Tierarten Anwendung finden. Ich kann keine andere Erklärung der Uebereinstimmung der Stoffwechselwerte als die, die in Fehler der Vergiftung ihren Grund haben, finden. Es wäre die Möglichkeit zu erwägen, ob eine Vergiftungskonzentration von 0,2% im Gegensatz zu der von Reploh verwandten von 0,25% als nicht ausreichende Dosis zur Erzeugung einer chronischen Kohlenoxydvergiftung bei Kaninchen erkannt werden muß.

Zusammenfassung.

Die vielseitige Möglichkeit von Kohlenoxydvergiftungen chronischer Art, die Mannigfaltigkeit ihres Krankheitsbildes und die Schwierigkeit ihrer Diagnose machen es wünschenswert, neben der Blutuntersuchungsmethode noch bessere Diagnostica zu finden. In Stoffwechseluntersuchungen, die Reploh an einer größeren Reihe chronisch mit Kohlenoxyd vergifteten Tiere anstellte, fand er eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches und eine mäßig gesteigerte Kohlensäureausscheidung. In einer neuen kleineren Stoffwechseluntersuchungsserie von vier Normaltieren und vier 8 Monate lang mit 0,2% Kohlenoxyd vergifteten Tieren konnte dieser Befund Replohs nicht bestätigt werden. Beide Tierarten zeigten etwa gleichen Sauerstoffverbrauch und nur eine eventuell in Rechnung zu ziehende Vermehrung der Kohlensäureausscheidung. Bemerkenswert bei den Versuchen war sowohl bei den vergifteten als auch normalen Tieren ein ungewöhnlich hoher Sauerstoffverbrauch. Diese neuen Versuche können zwar die Annahme, daß in Stoffwechseluntersuchungen ein neues Diagnosticum für Kohlenoxydvergiftung gefunden sei, nicht bestätigen; doch ist dabei zu berücksichtigen, daß die Versuche nur an einem geringen Tiermaterial durchgeführt wurden. Bestätigt werden kann dagegen die schon von Reploh betonte Ansicht, daß Kaninchen für Stoffwechseluntersuchungen keine besondere Eignung zeigen.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, dem Herrn Dekan der Medizinischen Fakultät, Herrn Prof. Dr. Jötten, für die Ueberlassung des Themas, sowie Herrn Dr. H. Reploh für die Ratschläge bei der Ausführung der Arbeit zu danken.

Literaturverzeichnis.

Boedicker: Experimentelle Studien zur Frage der chronischen Kohlenoxydvergiftung. Archiv f. Hygiene 107, S. 318, 1932.

Reploh: Stoffwechselveränderungen bei chronischer Kohlenoxyd-Inhalation. Arch. f. Hygiene 107, S. 283, 1932.

Peisachowitsch: Kohlenoxyd und inkretorische Drüsen. Virchow/s Archiv 274 Hl. S. 223, 1930.

Schmelzer: Zunahme der chromaffinen Substanz der Nebenniere bei chronischer Kohlenoxydvergiftung. Arch. f. Hygiene. Sonderdruck aus Band 115, Heft 1, 1935.

Schroelkamp: Histologische Untersuchungen an Schilddrüsen bei chronischer Kohlenoxydvergiftung. Ungedruckte Doktorarbeit, herausgegeben vom Hygienischen Institut der Universität Münster.

Grubner: Die gewerbliche Kohlenoxydvergiftung. Zentralblatt f. Gewerbehygiene. Beihefte 1—12, 1925—1928.

Löwy: Klinik der Berufskrankheiten. Wien-Breslau 1924.

Lewin: Gifte und Vergiftungen. Berlin 1929.

Krauß: Lehrbuch der Stoffwechselmethodik 1. Teil: Methodik des Energie- und Stoffwechsels. Leipzig 1928.

Lebenslauf.

Am 7. Mai 1912 wurde ich als Tochter des amerik. Dentisten Hermann Höper und seiner Ehefrau Elsbeth, geb. Weißenfels, in Witten geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich in das Schillerlyzeum zu Witten ein, wo ich bis zum Einjährigen blieb. In Dortmund legte ich Ostern 1932 am Goetheoberlyzeum die Reifeprüfung ab. Ich wandte mich dem zahnmedizinischen Studium zu und verbrachte die ersten vier Semester in Jena, wo ich auch im Herbst 1933 das Physikum bestand. Dann studierte ich ein Semester in Greifswald und zuletzt drei Semester in Münster, wo ich im November 1935 das Staatsexamen machte.